Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena

Prof. EUGENIO CENTANNI
DIRETTORE

La dieta aviride per lo sviluppo dei tumori sperimentali

(Sulle blastine, VI Comunicazione)

Estratto dal Vol. IV Serie V
degli Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena
Seduta 29 Novembre, Anno 1912.

SIENA
TIPOGRAFIA EDITRICE S. BERNARDINO

1913

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena

Prof. EUGENIO CENTANNI
DIRETTORE

La dieta aviride per lo sviluppo dei tumori sperimentali

(Sulle blastine, VI Comunicazione)

Estratto dal Vol. IV Serie V
degli Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena
Seduta 29 Novembre, Anno 1912.

SIENA
TIPOGRAFIA EDITRICE S. BERNARDINO

1913

Riprodotto in « Tumori, Vol. II, p. 466. »

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena

La dieta aviride per lo sviluppo dei tumori sperimentali (1).

(Sulle blastine, VI Comunicazione)

Prof. EUGENIO CENTANNI

Il fatto, che viene sempre meglio in luce, che il tumore per svilupparsi ha bisogno di essere sostenuto da uno speciale ricambio dell' organismo ospite, fa sentire il suo riflesso anche sull' indirizzo terapeutico, e cioè, accanto alla terapia distruttiva della neoformazione costituita, si comincia a vedere la possibilità anche di una terapia, che potrem dire ablastinica, rivolta a tagliare la via alle sostanze sostenitrici dell' accrescimento.

Questa forma di intervento, portando l' interruzione all' ulteriore sviluppo del tumore, può costituire, o da sola o in cooperazione con la terapia distruttiva, la realizzazione più completa del trattamento radicale; ma in special modo viene in aiuto di un problema che comincia ad imporsi con la maggiore gravezza, quello della crescente frequenza nella nostra società dei tumori maligni, permettendoci di scoprirne le ragioni e di additare le norme per una efficace difesa.

Per influire sul ricambio ci si presentano due vie principali: l' una indiretta, modificando la funzione degli organi regolatori dell' ambiente umorale interno (e con questo si spiega l' interesse con cui si cerca di scoprire possibili rapporti fra tumori e secrezioni interne); l' altra diretta, facendo pervenire in quell' ambiente sostanze e influenze del mondo esterno.

Dai capitoli che discutono sulla frequenza dei tumori spontanei e sull' attecchimento degli sperimentali, emerge

(1) Comunicata alla Società dei Fisiocritici in Siena nella seduta del 29 Novembre 1912.

chiaramente il valore dei fattori esterni; e fra essi vi è tendenza da diversi autori (JENSEN, LEWIN ecc.) a dare grandissimo peso al genere d' alimentazione, senza che però su questo punto le opinioni abbiano finora trovato alcun che di solido dove potersi posare.

Nel nostro Istituto la constatazione dell' azione favorente dei prodotti aromatici della putrefazione delle proteine, ha portato, da un lato, a sviluppare la chemoterapia coi derivati dell' indolo, e dall' altro, a modificare il contenuto delle sostanze cicliche nell' alimentazione. Però finora, la semplice oscillazione nel contenuto di tali sostanze (riso, formaggio) non si è mostrata capace di apprezzabile modificazione sull' accrescimento, mentre la sottrazione quasi totale (gelatina) rappresenta una tale deficienza che rende in breve impossibile la vita.

Un soggetto come questo, dell' influenza dell' alimentazione, non si può facilmente abbandonare. Per queste nuove ricerche ho preso come base di partenza un' altra idea, cui fu pure accennato nella I^a Memoria d' introduzione, quella cioè che gli organismi i quali si trovano nel periodo di maggior vivacità moltiplicativa, debbano del pari esser provvisti di blastine le più copiose e attive.

Sulla guida di questo criterio ho tentato di stabilire, naturalmente in forma provvisoria e relativa, una ripartizione dei diversi alimenti in due categorie:

dei *blastinici:* parti di animali giovani e di piante in vegetazione, microorganismi e specialmente alimenti fermentati, latte e anche gli stessi tumori:

degli *ablastinici:* parti di organismi adulti e in riposo, semi e frutti secchi, ed eventualmente gli alimenti blastinici privati del loro principio attivo.

Bisognerà fra i diversi tessuti distinguere quelli produttori e quelli assorbenti o neutralizzanti delle blastine, perchè anche questo può aprire preziose prospettive. Per esempio, in base alle nostre esperienze sugli effetti dell' indolo sopra la milza (1), noi riteniamo che i rapporti fra milza e tumore sieno agevolmente spiegati ammettendo in quell'organo una capacità preminente a fissare blastine.

(1) CENTANNI e GELENDER — Sulla riproduzione per via chimica della milza carcinomatosa nei topi. Accademia dei Fisiocritici, 28 Giugno 1912.

Per l' uso alimentare di tali materiali bisognerà anche stabilire se i principî attivi resistono ai vari metodi di preparazione e all' attività digestiva.

Quanto a un altro punto, se vi sia corrispondenza fra blastine dello sviluppo corporeo e quelle dei tumori, qualche indizio in senso positivo abbiamo già nella ben nota influenza frenatrice che la gravidanza dispiega sullo sviluppo dei tumori (HAALAND).

Come primo quesito, ho cominciato a indagare il diverso comportarsi dell' alimentazione con semi secchi e quella con piante vegetanti. Occasione a questa preferenza sono stati, prima di tutto, alcuni indizi accidentali, forniti da forti oscillazioni di recettività, che s' interponevano nel corso delle nostre prove a seconda degli allevamenti da cui provenivano i topi adoperati, dove il maggior sospetto pareva cadere su una ineguale distribuzione di quelle due forme di alimento.

L'osservazione fissò tanto più attivo l'interesse in quanto veniva a ricollegarsi con le belle esperienze sullo scorbuto di HOLST e FRÖLICH (I), i quali, ispirandosi agli antichi concetti clinici, hanno potuto riprodurre sulla cavia il quadro completo di quella malattia, applicando l' alimentazione esclusiva con semi secchi (piselli, avena), laddove aggiungendo verdura, latte e quei semi stessi vegetati, la salute non rimane offesa.

Quale alimento basale per la dieta aviride mi sono prima di tutto rivolto al frumento ; un gruppo degli animali riceveva questo cereale, più spesso come pane o in parte in grani, insieme a sufficiente quantità di acqua ; un altro gruppo aveva in aggiunta cibo verde sotto forma il più spesso di cavolo e in parte di frumento vegetato ; la dose sempre a volontà.

Il pane offre la grave obbiezione di contenere il materiale blastomicetico del lievito ; tuttavia non ho voluto subito abbandonarlo, cadendo specialmente su di esso gli indizi di azione inibitoria. Sono in corso esperienze speciali, dirette a stabilire esattamente il significato dell' alimentazione azima.

Il frumento vegetato ha il valore di poter illustrare come

(1) HOLST e FRÖLICH. — Ueber experimentellen Skorbut. Zeitschr. f. Hyg. 72° 1 : 1912.

variano gli effetti non appena dal seme si passa alla formazione della pianta; però, per la ripugnanza dei topi a cibarsene in natura, non si sono finora potute stabilire esperienze complete.

Come dato fondamentale per interpretare il significato di queste prove, occorre resti espressamente stabilito che la forma di cibo aviride adottata, continuata anche per più di tre mesi, non ha dato luogo nè a perdite nè a comparsa di manifestazioni speciali. Il peso del corpo, oltre a non soffrire diminuzione, si mantiene nella sua ascesa, sebbene più moderatamente, ciò che meglio appare negli animali molto giovani.

Non si può quindi assolutamente far rientrare i risultati che si esporranno, sotto la semplice inanizione cronica, nè metterli alla stessa dipendenza della dieta scorbutica. È noto del resto che le varie specie di animali si comportano in modo molto diverso di fronte alle alimentazioni unilaterali.

Il tumore adoperato è lo stesso delle precedenti ricerche, l'adeno-carcinoma del topo, che dà nelle condizioni regolari un attecchimento medio dell'80 %. Certamente, l'efficacia, più o meno completa del trattamento è sotto l'influsso delle oscillazioni di virulenza del materiale negli speciali casi adoperato.

I.

Dieta aviride stabilita a varia distanza in precedenza dell' innesto.

Questo gruppo di prove serve a stabilire quanto tempo l'organismo impiega, sotto la dieta aviride, a spogliarsi della recettività naturale posseduta.

Serie I. Contemporaneamente all' innesto.

N.° 184 — Negativo.
» 185 — Piccolissimo nodulo regredito.
» 186 — Piccolissimo nodulo regredito.
» 187 — Positivo: estirpato al 25°, con mm. 27×16, recidiva rapidamente.
» 188 — Negativo.
» 189 — Negativo.

SERIE II. QUATTRO GIORNI PRIMA DELL' INNESTO.

N.° 194 — Piccolo nodulo regredito.
» 195 — Negativo.
» 196 — Positivo: estirpato dopo 27 g., mm. 28 × 24.

SERIE III. DODICI GIORNI PRIMA DELL' INNESTO.

N.° 179 — Nodulo di mm. 11×5, scomparso dopo 30 g.
» 180 — Nodulo, 7×4, scomparso dopo 21 g.
» 131 — Nodulo, 12×6, scomparso dopo 64 g.
» 182 — Negativo.
» 183 — Nodulo 12×10, scomparso al 30 g.

SERIE IV. QUARANTA GIORNI PRIMA DELL' INNESTO.

Su otto topi — N. 161-168 — si hanno solo tre piccoli noduli in breve regrediti. Al 18° g. non è presente nessun tumore, solo in taluno si sentono noduli della grandezza fra il miglio e la lente. Continuazione e particolari di questa prova al Capo II.

Controlli alle varie serie: N. 8, dei quali 5 con sviluppo attivo, due con regressione e uno negativo.

Conclusione. La dieta aviride, per giungere a dispiegare il suo massimo effetto, ha bisogno di esser mantenuta per un certo spazio di tempo prima dell' innesto: entro la prima settimana dà ancora qualche sviluppo progressivo, entro la seconda solo sviluppi abortivi; l' azione completa può dirsi stabilita verso la 4ª settimana. Una parte di attecchimenti temporanei pare nondimeno persista a lungo.

II.

Dieta completa ristabilita prima dell' innesto.

Questo gruppo di prove serve a esplorare il fatto inverso a quello del Capo precedente, cioè quanto tempo l' organismo spogliatosi della sua recettività, impiega a riacquistarla.

I topi sottostanti erano da circa due mesi in dieta aviride,

Serie I. Contemporaneamente all' innesto.

N°. 169 — Positivo; morte al 66° g. con mm. 42 X 26.
» 170 — Negativo.
» 171 — Negativo.
» 172 — Negativo.
» 173 — Positivo; estirpazione al 43° g. con mm. 28 X 26.
» 174 — Positivo; morte al 64° g. con mm. 34 X 27.

Serie II. Trentatre giorni prima dell' innesto.

N°. 175 — Positivo: morte al 36° g., mm. 30 X 25.
» 176 — Sviluppo fino a mm. 15 X 14, regressione.
» 177 — Positivo: estirpazione al 22° g., mm. 28 X 17.
» 178 — Positivo: morte al 43° g., mm. 30 X 21.

Conclusione. Neanche il ritorno della recettività si compie rapidamente appena ripreso, dopo una lunga interruzione, l' alimento verde. L' effetto è già significante — metà di successi — con la ripresa contemporanea; ma il ristabilimento non può neanche qui stimarsi completo prima della 4ª settimana di trattamento.

Nei tre animali negativi, N.ri 170, 171, 172, si è cominciata una prova interessante, se cioè i soggetti, nei quali un primo innesto è fallito sotto l' influenza della dieta aviride, si mostrano capaci di riceverne positivamente un secondo dopo rimessi a dieta completa.

L' innesto fatto due mesi dopo il primo ha dato luogo nel N. 171 allo sviluppo di un tumore piuttosto lento, che dopo 63 giorni ha raggiunto mm. 28 X 24. Potendo in questo genere di prove frapporsi oscillazioni di virulenza nel materiale innestato, non può tirarsi una conclusione se non dopo constatazioni più volte ripetute.

III.

Effetto della dieta aviride dopo l' innesto.

Si studia sopra il tumore già sviluppato, da un lato, l' azione favorevole della dieta completa sostituita all' aviride,

dall' altro, l'azione inibitoria della dieta aviride sostituita alla completa.

Azione favorente. La 1ª prova è fatta sugli stessi animali della serie IV Capo I, ristabilendo la dieta verde al 18° g. d' innesto, quando tutti gli innesti parevano negativi.

N°. 161 — Ricresce, 29 × 19, morte al 106° g.
» 162 — Resta negativo.
» 163 — Ricresce, 32 × 23, morte al 74° g.
» 164 — Resta negativo.
» 165 — Ricresce, 37 × 29, morte all' 81° g.
» 166 — Resta negativo.
» 167 — Resta negativo.
» 168 — Resta negativo.

Il decorso, quale il nostro tumore mostra in condizioni normali, non concede di poter accettare come spontanea una ripresa tardiva così concorde.

Una seconda prova analoga si è tentata con gli animali della Serie III Capo I, ristabilendo il verde un po' più tardi del caso precedente, dopo 30 giorni, quando tutti i tumori, meno il N. 181, apparivano all'esame esterno scomparsi.

Nel N. 181 non si evita il riassorbimento, ma si vede farsi più lento, tanto da esser completo solo dopo 31 giorni della nuova dieta; invece — fatto notevolissimo — nel N. 179, dopo 17 giorni che il tumore pareva completamente riassorbito, si constata una ricomparsa che ora dopo 20 giorni è alle dimensioni di mm. 12×9.

Azione inibente. Che sotto la dieta aviride, applicata in precedenza, sieno dominabili tumori di discreta grandezza, fino ai 12 mm. di diametro, appare dalla Serie III Capo I. Di sommo interesse pratico era indagare che cosa fosse da attendere dal trattamento stabilito a tumore sviluppato.

Ho sottomesso alla dieta aviride alcuni tumori giunti alla grandezza media di 20 mm. di diametro, non ulcerati; ma non è stato finora possibile dimostrare alcun decisivo effetto.

Dell' insuccesso può imputarsi la lentezza con cui la dieta aviride spoglia l'organismo della sua recettività. Molto propenso io sarei ad aggiungere un' altra spiegazione: che una volta una massa neoplastica stabilitasi nell' organismo, essa continua a nutrirsi per una circolazione interna delle proprie blastine, nel senso che le parti centrali vecchie del tumore vengono a mano a

mano demolite per sostenere l'espansione della giovane periferia.

Per altro, il caso dell'animale N. 187, Capo I Serie I, dove il tumore asportato fino a due piccoli noduli recidiva vivamente anche dopo un considerevole periodo di dieta aviride, fa pensare che il tumore bene insediatosi abbia coordinato a sè il ricambio dell' organismo con tale intenso dominio, da offrire la maggiore resistenza non solo contro le forze modificatrici del ricambio, ma non meno, a quanto sappiamo, contro gli agenti chemoterapici finora tentati. Vedremo fin dove sarà possibile giungere con materiale riconosciuto ablastinico nel modo più assoluto.

Conclusione. La dieta aviride lascia per un certo tempo i germi del tumore, o non cresciuti dopo l'innesto o apparentemente riassorbiti, in uno stato di vitalità latente, la quale può esser ridestata col ristabilire la dieta completa.

I casi positivi decrescono come più tardi si applica il trattamento. Inoltre i tumori ricresciuti conservano nella estrema lentezza del decorso la traccia della inibizione subita.

Quanto ad un trattamento curativo sul tumore in piena attività di sviluppo, la dieta aviride non si è mostrata, col materiale finora a disposizione, capace di alcun manifesto effetto.

Le conclusioni speciali pei quesiti studiati sono annesse ai singoli gruppi di prove. Da un punto di vista più generale il complesso dei fatti riferiti mostra, innanzi tutto, il valore crescente dei cosiddetti alimenti accessori, fino a poco fa ignorati, di cui il più mirabile esempio è rappresentato dal principio patogenetico pel beri-beri nel seme del riso.

Ma, più di tutto, una ripercussione subirebbe la legge ora stabilita in Biologia che « la capacità moltiplicativa non è ingenita nella cellula, ma è una risposta a stimoli a lei pervenuti », dovendosi aggiungere che « quegli stimoli alcuni organismi sono capaci di creare nel loro ricambio, altri non lo sono, o almeno non così sollecitamente possono riassumerne la produzione, e debbono riceverli dal mondo esterno ».

Tuttavia prima di stabilire qualsiasi apprezzamento sui fatti osservati, attendiamo i risultati di una larga serie di prove con alimentazioni speciali che sono in corso, e insieme che i metodi di estrazione abbiano potuto delimitare i principî attivi nei materiali complessi adoperati.